



# **EPIDEMIOLOGIA DOS TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM IDADE PEDIÁTRICA**

---

**Artigo de Revisão Bibliográfica**

**Adriana Novais Lopes Monteiro Soares**

**1 de Junho de 2013**

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Porto, 2012 - 2013**

Adriana Novais Lopes Monteiro Soares

## **Epidemiologia dos Tumores do Sistema Nervoso Central em Idade Pediátrica**

Dissertação de Mestrado Integrado em  
Medicina submetida ao Instituto de  
Ciências Biomédicas Abel Salazar

Ano letivo - 2012/2013

### **ORIENTADORA:**

Dra Maria João Gil da Costa  
Especialista em Pediatria; Assistente  
Hospitalar Graduada; Oncologista  
Pediátrica; Mestre em Oncobiologia.  
AFILIAÇÃO: Centro Hospitalar São  
João; Faculdade de Medicina do Porto.

### **CO-ORIENTADORA:**

Prof. Doutora Helena Jardim  
Especialista em Pediatria, Assistente  
Hospitalar de Pediatria no CHP/HSA,  
Professora associada convidada e  
Regente da cadeira de Pediatria.  
AFILIAÇÃO: Instituto de Ciências  
Biomédicas Abel Salazar

**Correspondência:**

Adriana Novais Lopes Monteiro Soares

+351 91 7834504

adrianasoareshotmail.com

Rua João Lopes “o velho”, nº66, Lote 4, 3º esq

4935-156ana do Castelo

## **AGRADECIMENTOS**

Um agradecimento especial à Doutora Maria João Gil da Costa pela oportunidade de fazer uma revisão nesta área, pela paciência que demonstrou ao longo deste ano, assim como pela forma como me orientou e por todo o tempo que me dedicou.

Queria agradecer aos meus queridos pais e irmãs, por serem os meus pilares e os meus exemplos, por me apoiarem em tudo incondicionalmente.

Ao Luís por estar sempre presente, por me dar forças para nunca desistir, por tornar sempre tudo mais fácil.

Aos meus amigos, que possuem uma paciência enorme e que me mostram, constantemente, o lado positivo de tudo.

## LISTA DE SIGLAS

**AA** – Astrocitoma anaplásico  
**ADN** – Ácido desoxirribonucleico  
**AFP** – *Alfa* fetoproteína  
**B-HCG** – Subunidade *beta* da gonadotrofina coriônica humana  
**CHLA** – Hospital Infantil de Los Angeles  
**CPC** – Carcinoma dos plexos coróideus  
**DIPG** – Glioma difuso intrínseco da ponte  
**EGFR** – Recetor do fator de crescimento epidérmico  
**EUA** – Estados Unidos da América  
**GAG** – Gliomas de alto grau  
**GBG** – Gliomas de baixo grau  
**GBM** – Glioblastoma Multiforme  
**LC/A** - Meduloblastoma de grandes células / anaplásico  
**MBEN** – Meduloblastoma com extensa modularidade  
**M/PNET** – Meduloblastoma/Tumores neuroectodérmicos primitivos  
**NF1** – Neurofibromatose tipo 1  
**OMS** – Organização Mundial de Saúde  
**PAPC** – Papiloma atípico dos plexos coróideus  
**PDGFR** - Recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas  
**PIPOP** - Portal de Informação Português de Oncologia Pediátrica  
**PPC** – Papilomas dos plexos coróideus  
**RON** – Registo Oncológico Nacional  
**ROPP** – Registo Oncológico Pediátrico Português  
**RORENO** – Registo Oncológico Regional da Região Norte  
**ROR Centro** - Registo Oncológico Regional da Região Centro  
**ROR Sul** - Registo Oncológico Regional da Região Sul  
**SLF** – Síndrome de Li-Fraumeni  
**SNC** – Sistema Nervoso Central  
**ST** – Síndrome de Turcot  
**TCG** – Tumores de células germinativas  
**TPC** - Tumores dos plexos coróideus

## ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO.....	1
II. MÉTODOS.....	2
III. DESENVOLVIMENTO.....	3
1. A importância dos estudos epidemiológicos.....	3
2. Epidemiologia dos Tumores do Sistema Nervoso Central .....	5
i. Dados epidemiológicos em Portugal .....	6
3. CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES DO SNC .....	12
4. CONSIDERAÇÕES ETIOPATOGÉNICAS .....	14
5. PRINCIPAIS TIPOS DE TUMORES.....	17
i. Gliomas .....	17
ii. Meduloblastomas / Tumores neuroectodérmicos primitivos (M/PNET)....	20
iii. Ependimomas .....	22
iv. Tumores de células germinativas.....	23
v. Tumores dos plexos coróideus .....	24
IV. CONCLUSÃO .....	26
V. BIBLIOGRAFIA.....	27

## RESUMO

**OBJETIVO:** Neste trabalho de revisão bibliográfica pretende-se abordar a epidemiologia dos tumores do Sistema Nervoso Central em idade pediátrica para que possa constituir um instrumento auxiliar de atualização e aperfeiçoamento da prática clínica nesta área.

**FONTES DE DADOS:** Base de dados da Pubmed, GOOGLE Scholar, livros de texto especializados, Registo Oncológico Regional da Região Norte (RORENO), Registo Oncológico Regional da Região Centro (ROR Centro), Registo Oncológico Regional da Região Sul (ROR Sul), Registo Oncológico Nacional (RON) e o Portal de Informação Português de Oncologia Pediátrica (PIPOP).

**MÉTODO:** Foram selecionados 53 artigos, pela leitura do *abstract*, que correspondiam ao objetivo desta revisão, bem como, outros estudos considerados relevantes para a abordagem deste tema.

**RESULTADOS E CONCLUSÕES:** O conjunto da Oncologia Pediátrica representa cerca de 1 a 3% da oncologia em geral, mas é a principal causa de morte não accidental nas crianças após o 1 ano de vida. Os tumores do SNC são o 2º diagnóstico de cancro em idade pediátrica e a principal causa de cancro e morbilidade por cancro nesta faixa etária. A incidência destes tumores aumentou, de uma forma geral, nas últimas décadas. Este aumento é provavelmente justificado não por um aumento real do número de doentes mas essencialmente pelas melhorias do diagnóstico e do registo dos casos. A maioria destas crianças sobrevivem, atualmente, até a idade adulta e o grande desafio da oncologia pediátrica passa por estratificar os doentes em grupos de risco distintos, permitindo tratamentos mais individualizados, com igual taxa de eficácia e menores efeitos a longo prazo nos doentes de baixo risco e aumentando a agressividade, com melhoria dos resultados, nos doentes de alto risco.

Os estudos epidemiológicos sobre este tema em Portugal são escassos, nomeadamente pelo facto pela incidência encontra-se diluída nas estatísticas dos adultos e os casos serem agrupados de forma desajustada em relação às

neoplasias deste grupo etário. Encontra-se atualmente em desenvolvimento o Registo Oncológico Pediátrico Português (ROPP) que trará melhorias no registo e tratamento dos dados epidemiológicos.

A etiopatogenia da maioria destes tumores permanece desconhecida. A irradiação cerebral e alguns síndromes heredo/familiares são os únicos fatores de risco perfeitamente estabelecidos. Muitos estudos decorrem no sentido de determinar se fatores ambientais, infecciosos, socioeconómicos e alimentares possam estar relacionados com esta patologia.

**PALAVRAS-CHAVE:**

Pediatria; Oncologia; Tumores cerebrais; Epidemiologia;



## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this work is to study the epidemiology of children's central nervous system tumors, so that its could be a helpful tool to update and improve the clinical practice in this area.

**DATA SOURCES:** Pubmed database, GOOGLE Scholar, specialized textbooks, Regional Cancer Registry of Northern Region (RORENO), Regional Cancer Registry of Central Region (ROR Center), Regional Cancer Registry in the South (South ROR) National Cancer Register (RON) and Portal de Informação Português de Oncologia Pediátrica (PIPOP).

**METHODS:** 53 articles were selected, by reading the abstract, which corresponded to the purpose of this review, as well as other relevant studies to address this issue.

**RESULTS AND CONCLUSIONS:** The pediatric oncology represents about 1-3% of the general oncology, but is the leading cause of non-accidental death in children after one year of life. CNS tumors are the second diagnosis of pediatric cancer and the leading cause of cancer and cancer morbidity in this age group. The incidence of these tumors have increased in the recent decades. This increase is probably not justified by a real growth in the number of patients but mostly by the diagnosis improvements and more registration of cases. Nowadays, most of these children survive to adulthood and the undergoing challenge of pediatric oncology is to stratify patients into different risk groups, allowing more individualized treatments with equal efficiency rate, lower long-term effects in low-risk patients and increase of the fierceness of the treatment with improved results in high risk patients.

In Portugal, epidemiological studies on this topic are scarce, particularly because the impact is diluted in the adult's statistics and the cases are wrongly grouped relatively to this age group neoplasms. Currently, the Portuguese Paediatric Cancer Registry (ROPP) is being developed the which will improve the recording and processing of epidemiological data.

The pathogenesis of most of these tumors remains unknown. The brain irradiation and some hereditary syndromes are the only firmly established risk factors. Many studies take place in order to determine whether environmental factors, infections, socio-economic status and food may be related to this pathology.

**KEYWORDS:**

Pediatrics, Oncology, Brain Tumors, Epidemiology;

## I. INTRODUÇÃO

A oncologia pediátrica é uma área médica em constante desenvolvimento que enfrenta atualmente desafios e progressos muito acima do expectável há alguns anos atrás. Os tumores em idade pediátrica representam aproximadamente 1 a 3% de todas as neoplasias malignas. Constituem a principal causa de morte por doença nas crianças após o ano de idade e, são responsáveis pela maior perda de anos potenciais de vida.

Enquanto os tumores nos adultos estão, em geral, associados com a exposição a vários fatores de risco como o tabagismo, estilos de vida, alimentação, ocupação e agentes carcinogêneos específicos, a maior parte das causas dos tumores pediátricos é ainda completamente desconhecida. Sabe-se ainda que, do ponto de vista clínico, estes tumores apresentam menores períodos de latência. Em geral, crescem rapidamente e têm maior potencial de disseminação, porém, respondem em regra melhor ao tratamento.

Os tumores do SNC em idade pediátrica representam um importante desafio dentro da oncologia pediátrica. Depois da leucemia linfoblástica aguda, são, enquanto conjunto, os tumores mais comuns nesta faixa etária. Dentro dos tumores do SNC, os de origem glial são os mais frequentes, perfazendo cerca de metade destas neoplasias. Os tumores do SNC constituem a principal causa de morte e morbidade por cancro em idade pediátrica.

As neoplasias do SNC manifestam-se por disfunções clínicas e neurológicas que variam conforme a idade do doente, a localização e o tipo de tumor.

Neste contexto, a Tese de Mestrado intitulada *“Epidemiologia dos Tumores do Sistema Nervoso Central em Idade Pediátrica”* apresenta como objetivo central a realização de uma revisão da literatura existente no que refere aos diferentes tipos de tumores, respetivas frequências e faixas etárias mais atingidas. Pretende-se conhecer a tendência na incidência destas patologias.

Adicionalmente e relativamente à etiopatogenia, incidir-se-á sobre áreas controversas, tentando analisar o peso da hereditariedade e do ambiente na origem dos diferentes tumores. A avaliação dos diferentes prognósticos é também um aspeto que se pretende abordar.

## **II. MÉTODOS**

O presente trabalho consistiu numa revisão da literatura a respeito dos principais estudos relacionados com a epidemiologia dos tumores do SNC em idade pediátrica. Atualmente é considerada idade pediátrica até aos 18 anos exclusive, mas grande parte das séries epidemiológicas refere-se até aos 15 anos exclusive. Para tal, foram consultadas as bases de dados Pubmed, Google Scholar para publicações em inglês, espanhol e português dos últimos doze anos (desde o ano 2001 até ao ano 2013). Foram também utilizados como fonte livros de texto especializados, o Registo Oncológico Regional da Região Norte (RORENO), o Registo Oncológico Regional da Região Centro (ROR Centro), o Registo Oncológico Regional da Região Sul (ROR Sul), o Registo Oncológico Nacional (RON) e o Portal de Informação Português de Oncologia Pediátrica (PIPOP). Foram utilizadas algumas referências datadas anteriormente ao período estabelecido, quando consideradas de especial relevância.

### **III. DESENVOLVIMENTO**

#### **1. A importância dos estudos epidemiológicos**

Os estudos epidemiológicos são essenciais para a evolução do conhecimento. O conhecimento epidemiológico orienta a prática clínica e dá visão a quem a gere. Em oncologia, tal como nas restantes áreas da medicina, o conhecimento deste tema torna-se essencial para uma prática clínica de excelência<sup>(1)</sup>.

Os estudos epidemiológicos na área da oncologia têm como objetivo fornecer pistas para a etiologia do cancro, facilitar a prevenção e o diagnóstico precoce, identificar diferenças biológicas, fatores de prognóstico e melhorar os resultados do tratamento. Uma das principais formas de alcançar estes objetivos, nomeadamente em idade pediátrica, é a integração em estudos cooperativos multicêntricos<sup>(2)</sup>.

As neoplasias pediátricas constituem bons modelos de estudo de fatores constitucionais e predisposição por possuírem, em regra, um tempo de desenvolvimento mais curto. Por outro lado e por essa mesma característica temporal, facilitam a análise de eventuais fatores extrínsecos intervenientes<sup>(1)</sup>. Com a resolução de grande parte da patologia infecciosa e nutricional, a patologia crónica, onde se incluem os doentes oncológicos, é atualmente responsável por grande parte dos internamentos hospitalares das unidades terciárias de referência<sup>(1)</sup>.

A nível nacional, as publicações epidemiológicas sobre os tumores do sistema nervoso central são escassas. Um dos motivos prende-se com a realidade de os números pediátricos sobre incidência estarem diluídos nas estatísticas dos adultos, agrupados de forma desajustada em relação às neoplasias deste grupo etário e, portanto, muito difíceis de avaliar e procurar<sup>(1)</sup>. Atualmente está em desenvolvimento um Registo Oncológico Pediátrico Português (ROPP) que virá trazer melhores informações sobre todos estes aspetos.

Existem múltiplos estudos, controversos, sobre a etiopatogenia do cancro, concretamente referentes ao peso relativo dos componentes constitucionais, e sobre a sua interação com o ambiente<sup>(1)</sup>. Estes estudos tentam explicar as

diferentes incidências encontradas entre os vários grupos étnicos dentro do mesmo país e entre vários países com semelhantes composições étnicas. Tais diferenças podem ser o resultado de uma predisposição genética, exposição precoce ou tardia às doenças infecciosas ou a outros fatores ambientais<sup>(2)</sup>.

## 2. Epidemiologia dos Tumores do Sistema Nervoso Central

O Instituto Nacional de Cancro dos Estados Unidos da América (EUA) estima que 1.638.910 novos casos de cancro tenham sido diagnosticados em 2012 e que, no mesmo ano, 577.190 indivíduos tenham falecido de cancro, mais de 1.500 mortes/dias. O cancro é a segunda causa de morte nos EUA, superada apenas pela doença cardíaca, responsável por cerca de 1 em cada 4 mortes<sup>(3)</sup>.

Relativamente ao cancro em idade pediátrica, cerca de 12.060 novos casos eram expectáveis entre crianças entre os 0 e os 14 anos no ano de 2012 nos EUA. O cancro em idade pediátrica representa 1 a 3% dos diagnósticos de novos cancros. Globalmente, as taxas de incidência aumentaram ligeiramente entre 2004 e 2008, cerca de 0.5%/ano, tendência constante desde 1975<sup>(3)</sup>. Uma estimativa de 1.340 mortes ocorreu nesta mesma faixa etária, um terço dos casos por leucemia. A taxa de mortalidade por cancro em idade pediátrica diminuiu cerca de 66% nas últimas quatro décadas, de 6.5 (por 100.000) em 1969 para 2.2 em 2008. Esta diminuição é largamente atribuída aos avanços nos tratamentos e à maior participação em ensaios clínicos<sup>(3)</sup>. Ainda no cancro pediátrico, a sobrevivência aos cinco anos aumentou de uma forma marcada nos últimos 30 anos, de 58 % nos meados de 1970 para 83% nos dias de hoje. No entanto, a sobrevivência varia de acordo com múltiplos aspetos nomeadamente o tipo, a localização do tumor e a idade do doente<sup>(3)</sup>.

Segundo um estudo epidemiológico realizado em França em 2011, o cancro é uma patologia rara antes dos 40 anos: 14 mil novos casos foram diagnosticados em pacientes com menos de 40 anos de idade em 2005, 1.700 casos em menores de 15 anos e 12.500 na faixa etária entre os 15 e os 39 anos, o que representa 4% do cancro diagnosticado em 2005. O número de mortes é baixo: em 2008, 2.235 pacientes morreram antes dos 40 anos, 246 menores de 15 anos de idade e 1.989 entre 15 e 39 anos, o que corresponde a 1% das mortes por cancro em 2008. A incidência aumentou entre 1980 e 2005, tanto na população de 0 a 14 anos como na população dos 15 aos 39 anos. No geral, a mortalidade por cancro tem vindo a diminuir há mais de 25 anos. O aumento global da incidência é em grande parte devido ao aumento do diagnóstico e do registo destes doentes<sup>(4)</sup>.

No Canadá, os tumores do SNC foram responsáveis por 22% dos novos diagnósticos de cancro infantil entre 1995 e 2000, na faixa etária inferior aos 15 anos. Um estudo realizado neste mesmo país estudou os tumores diagnosticados entre 1 de Abril de 1982 e 31 de Março de 2004. As análises incluíram 568 crianças diagnosticadas com tumores do SNC. A maioria dos casos ocorreram em indivíduos do sexo masculino (322, 57%) e a idade média de diagnóstico foi de 8 anos. O astrocitoma foi o diagnóstico mais comum (257, 45%), seguido do meduloblastoma (12%), do glioma misto (9%) e do ependimoma (9%). Os dados obtidos sugerem uma tendência emergente nos últimos anos, com uma taxa de incidência padronizada aparentemente maior do que nos anos anteriores<sup>(5)</sup>.

### i. Dados epidemiológicos em Portugal

Em Portugal os dados epidemiológicos, tal como já foi referido, são escassos. Os dados mais recentes sobre a incidência de cancro pediátrico em Portugal do Registo Oncológico Nacional (RON) são referentes ao ano de 2005 (Fig.1).

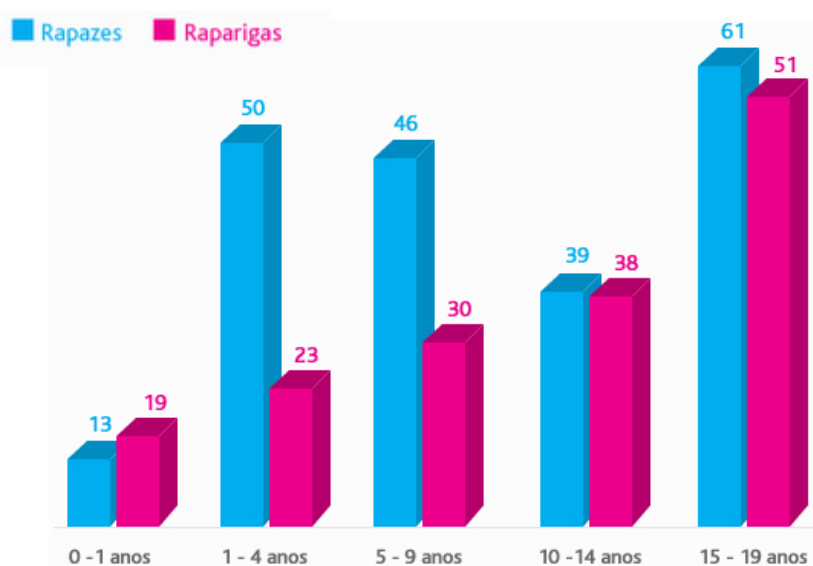


Fig.1 - Incidência de Cancro Pediátrico em Portugal apurada com base nos dados disponíveis no Registo Oncológico Nacional 2005 (resultados expressos como número de casos por 100 mil habitantes/ano).

Fonte: PIPOP<sup>(6)</sup>

Segundo os dados do RON, o sexo masculino é mais atingido que o sexo feminino em todas as faixas etárias, excepto dos 0-1 ano. A faixa etária com



maior incidência de cancro por 100 mil habitantes/ano é a dos 15 aos 19 anos. Relativamente aos tipos de cancro pediátrico em Portugal, os mais frequentes são as leucemias, os linfomas e tumores do SNC. Dentro dos tumores do SNC, a faixa etária mais atingida é a dos 5-9 anos (Fig. 2).

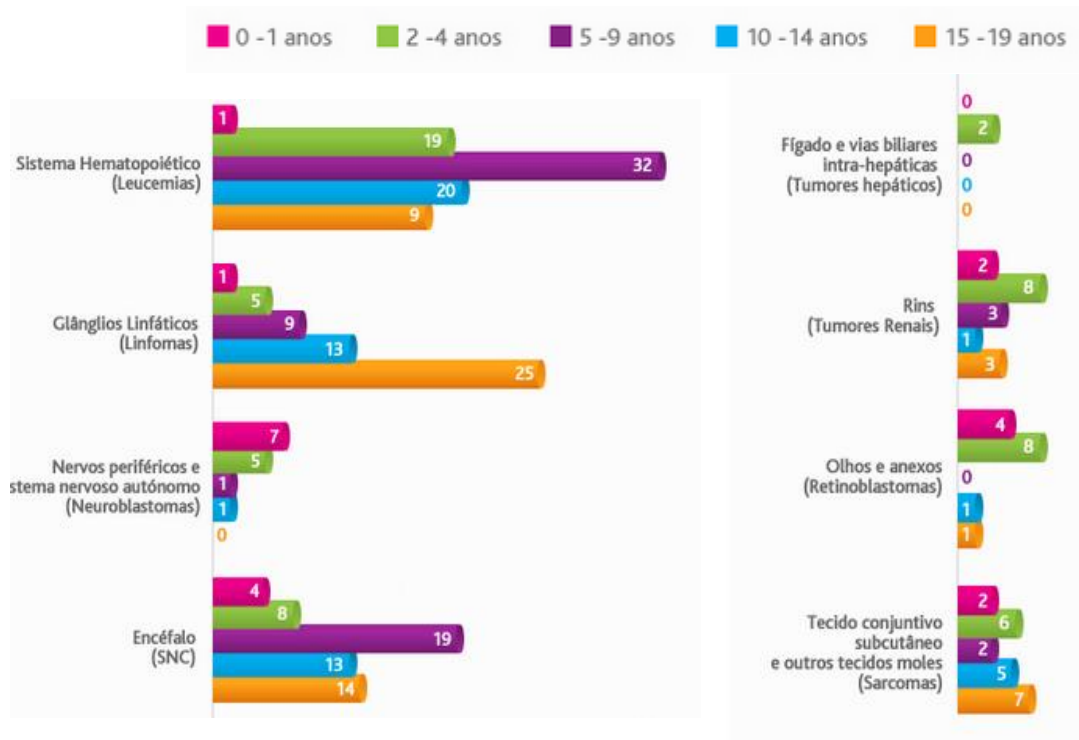


Fig.2 - Tipos de Cancro Pediátrico em Portugal. Dados retirados da Publicação Registo Oncológico Nacional 2005. Idade analisada disponível entre as faixas etárias dos 0-19 anos. Fonte: PIPOP(6)

Na Região Norte de Portugal foram diagnosticados, no ano de 2006, 13.141 novos casos de cancro. A taxa de incidência de cancro foi de 399,6/100 000<sup>(7)</sup>. Segundo o Registo Oncológico Regional do Norte (RORENO), entre o ano de 1997 e o ano de 2006 foram diagnosticados 845 novos casos de tumores em crianças com menos de 15 anos. Destes, 475 casos (56,2%) ocorreram em crianças do sexo masculino<sup>(8)</sup>.

Os três principais tipos de tumores diagnosticados na Região Norte foram leucemias (27%), tumores do sistema nervoso central (22%) e linfomas (14%). O grupo etário com maior incidência foi o grupo 1 – 4 anos (Fig.3B). A taxa de incidência, no período considerado, foi de 150,5 novos casos / 1 000 000 crianças-ano (rapazes: 164,9 e raparigas: 135,3). A sobrevivência global aos 5 anos foi de 76,6% para rapazes e 78,3% para raparigas<sup>(8)</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA DOS TUMORES DO SNC EM IDADE PEDIÁTRICA

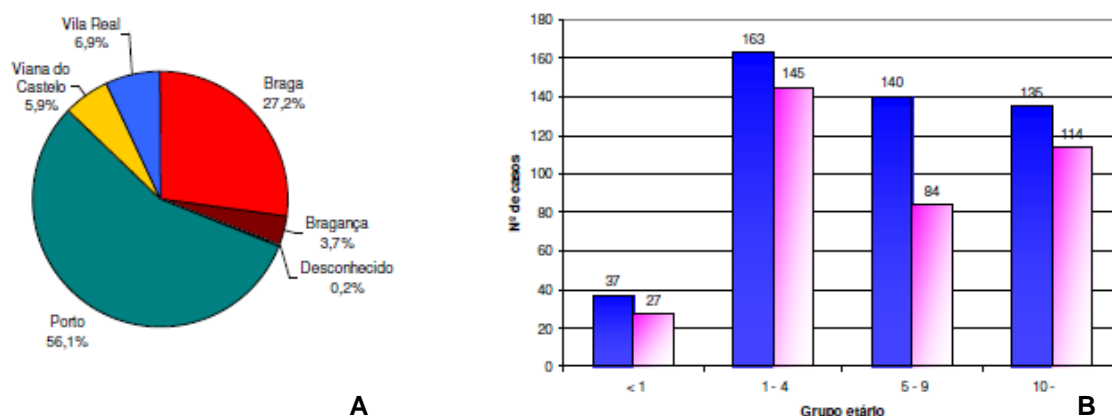


Fig. 3 – Cancro pediátrico na Região Norte; **A:** distribuição geográfica; **B:** distribuição etária.

Fonte: RORENO (8)

Na região Norte, os distritos com maior número de tumores cerebrais foram o do Porto com 56,1% dos diagnósticos e o de Braga com 27,2% (Fig. 3A). Segundo a informação fornecida por este mesmo estudo, a sobrevivência aos 5 anos nos tumores do SNC possui dos valores mais baixos dentro dos diferentes grupos de diagnóstico, situando-se em os 60 e os 70% aos 5 anos (Fig.4). De referir no entanto, que a sobrevivência aos 5 anos na Região Norte de Portugal, segundo este estudo, é superior à média europeia<sup>(8)</sup>.

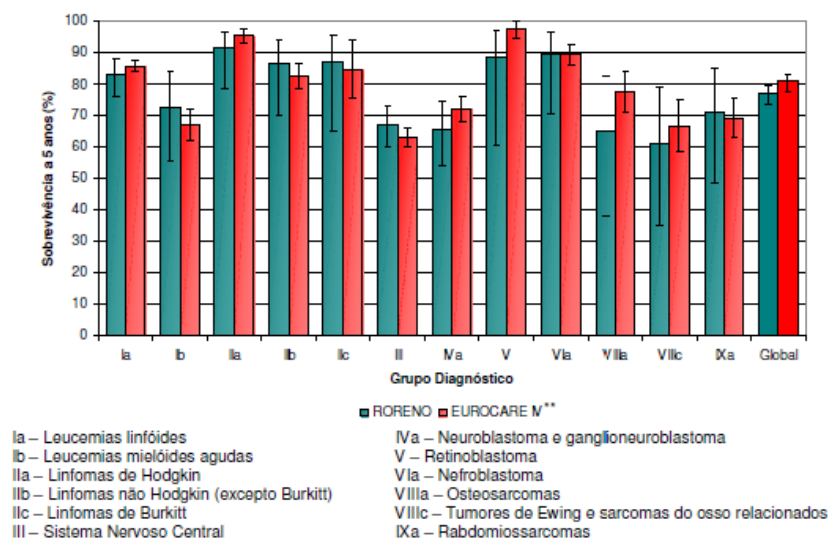


Fig. 4 – Sobrevivência por grupo de diagnóstico

Fonte: RORENO(8)

Os dados do Registo Oncológico Regional da Região Centro (ROR Centro) mostram que foram diagnosticados 445 novos casos por 100 mil habitantes/ano de cancro pediátrico entre 2004 e 2008 (Fig.5). A maior incidência foi encontrada entre os 15 e os 19 anos. Mais uma vez, o sexo masculino foi o mais atingido em

todos os grupos etários. Não foram encontrados no ROR Centro dados relativos à sobrevivência destes doentes.

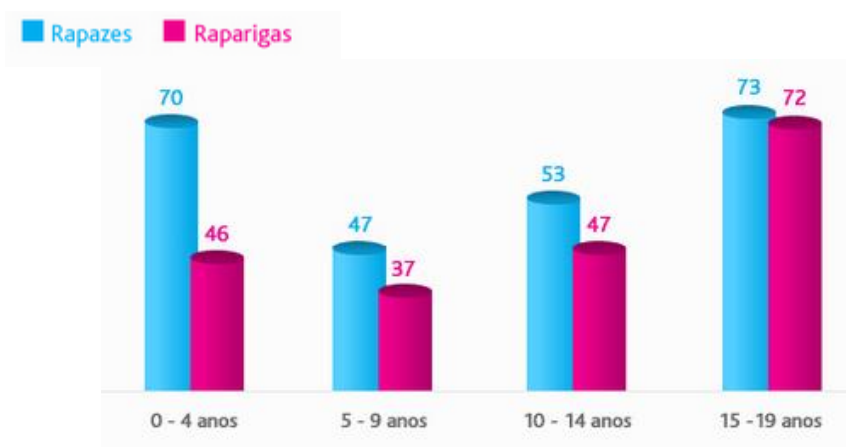


Fig. 5 Incidência de Cancro Pediátrico ROR Centro com base nos dados disponibilizados pelo Registo Oncológico do Centro de 2004 a 2008.

Fonte: PIPOP<sup>(6)</sup>

Relativamente ao tipo de cancro em idade pediátrica entre o período acima referido, foram diagnosticados 47 casos de tumores do SNC, constituindo o terceiro tipo de tumor mais comum.



Fig. 6 - Tipos de Cancro Pediátrico do ROR Centro com base nos dados disponibilizados pelo Registo Oncológico do Centro de 2004 a 2008. Idade analisada entre as faixas etárias dos 0-19 anos.

Fonte: PIPOP<sup>(6)</sup>

Na Região Sul de Portugal, segundo o Registo Oncológico Regional da Região Sul, que inclui os dados da Região Autónoma da Madeira, foram diagnosticados 619 casos de tumores pediátricos entre 1998 e 2002. O grupo etário mais atingido foi o dos 0-4 anos e o sexo masculino foi mais atingido que o sexo feminino em todos os grupos etários representados (Fig.7).

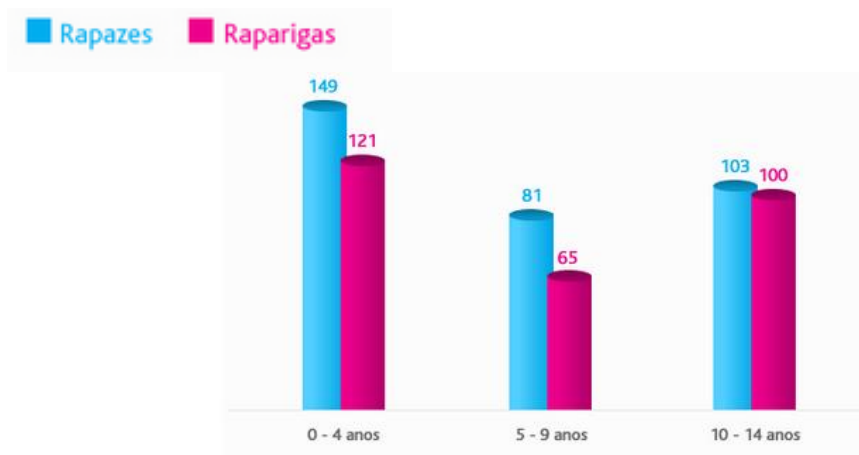


Fig.7 - Incidência de Cancro Pediátrico ROR Sul do Instituto Português de Oncologia de Lisboa com base nos dados disponibilizados na publicação ISM 0-14 anos RORSUL(1998|2002).

Fonte: PIPOP<sup>(6)</sup>

Relativamente ao tipo de cancro em idade pediátrica entre o período acima referido, foram diagnosticados 139 casos de tumores do SNC, constituindo o segundo tipo de tumores mais comum. Não foram também encontrados no ROR Sul dados relativos à sobrevivência destes doentes.

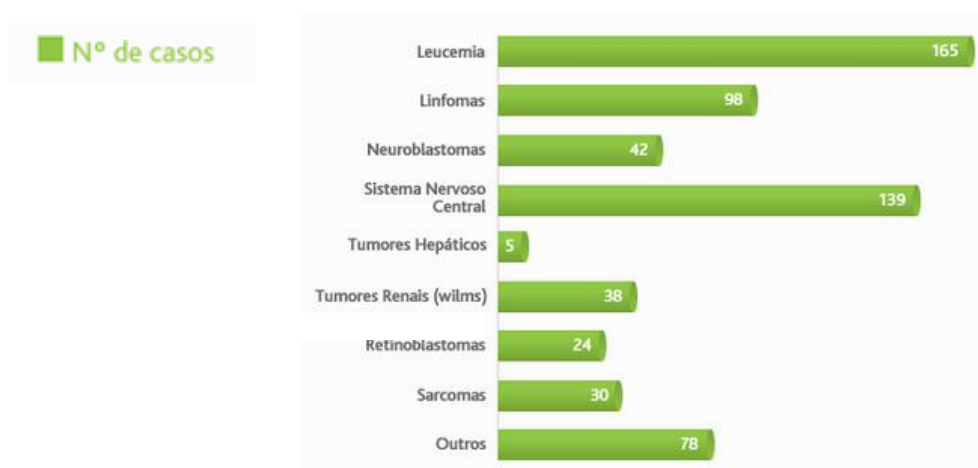


Fig.8 - Tipos de Cancro Pediátrico ROR Sul do Instituto Português de Oncologia de Lisboa com base nos dados disponibilizados na publicação ISM 0-14 anos RORSUL (1998|2002).

Fonte: PIPOP<sup>(6)</sup>

Seria interessante para este estudo estabelecer uma comparação entre as três realidades regionais. No entanto, os dados são de diferentes períodos de análise e, as faixas etárias estudadas são também diferentes o que impossibilita uma comparação regional.

Com a uniformização de critérios de registo como previsto no projeto Registo Oncológico Pediátrico Português (ROPP) será possível ter uma noção mais concreta da realidade nacional, eventuais assimetrias e necessidades de ajustes a fazer. Será um verdadeiro auxílio da prática clínica na área da Oncologia Pediátrica.

### 3. CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES DO SNC

A classificação dos tumores do SNC é muito complexa e tem sido objeto de várias modificações ao longo dos anos. Há doze principais categorias e mais de 100 subcategorias de tumores cerebrais primários com diferentes características patológicas e biológicas. A classificação é ainda ampliada pela presença de tumores secundários e metastáticos. Os tumores cerebrais são geralmente nomeados de acordo com as suas origens celulares ou segundo a área em que se apresentam<sup>(9)</sup>.

Os tumores cerebrais são classificados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em quatro graus de malignidade. O Grau I aplica-se a lesões com baixo potencial proliferativo e com possibilidade de cura após a ressecção cirúrgica. As neoplasias de Grau II são geralmente de natureza infiltrativa e, apesar de baixo nível de atividade proliferativa, muitas vezes recidivam. Alguns tumores de Grau II podem evoluir para maior grau de malignidade. A designação Grau III é reservada para lesões com evidência histológica de malignidade, incluindo atipia nuclear e atividade mitótica elevada. A designação Grau IV é atribuída a neoplasias com citologia maligna, mitoticamente ativas, propensas a necrose e geralmente associadas a evolução rápida da doença. Exemplos de neoplasias de Grau IV incluem o glioblastoma e a maioria das neoplasias embrionárias. A infiltração generalizada de tecido circunvizinho e a propensão para a disseminação cranioespinhal são características de algumas neoplasias de grau IV<sup>(10)</sup>.

O Grau I a IV atribuído a cada tipo tumoral é um dos mais importantes fatores de prognóstico. No entanto vários marcadores imunohistoquímicos e de biologia molecular estão a ser estudados e utilizados por neuropatologistas como fatores adicionais de prognóstico<sup>(11)</sup>.

Os avanços atuais na neuro-radiologia e as melhorias paralelas nas técnicas cirúrgicas têm permitido a obtenção de amostra tumoral da maioria das lesões do sistema nervoso central<sup>(9)</sup>.

A classificação dos tumores do SNC referida nesta revisão bibliográfica é a da OMS, reeditada em 2007. Esta classificação internacional foi iniciada numa reunião do Conselho Executivo da OMS em 1956 e da Assembleia Mundial da

Saúde em 1957. O seu objetivo continua o mesmo até os dias de hoje: estabelecer uma classificação dos tumores do SNC dos seres humanos que seja aceita, utilizada mundialmente e principalmente reprodutível<sup>(10)</sup>.

#### 4. CONSIDERAÇÕES ETIOPATOGÉNICAS

Muitas são as diferenças que podem ser inumeradas entre o cancro do adulto e o cancro em idade pediátrica. Há uma grande diferença em relação aos tipos histológicos mais frequentes assim como na localização das neoplasias. Por outro lado, a possibilidade de intervenção na idade pediátrica, nomeadamente na prevenção, é muito mais difícil e passa, por exemplo, pela criação de boas consultas de oncogenética e aconselhamento familiar<sup>(1)</sup>.

Relativamente à génese, os tumores cerebrais pediátricos são na sua maioria esporádicos. Há contudo síndromes heredo/familiares que estão atualmente bem documentados e associados a vários tipos tumorais. No entanto, até no mais comum dos síndromes (neurofibromatose tipo I), o risco relativo preciso é difícil de definir<sup>(9)</sup>.

Alguns dos síndromes atualmente conhecidos que se associam a tumores do SNC em idade pediátrica (referenciados mais a frente nesta revisão), incluem o retinoblastoma hereditário, a neurofibromatose I e II, a esclerose tuberosa, o síndrome de Cowden, o síndrome de Turcot, o síndrome de Li-Fraumeni e o síndrome de Gorlin, entre outros (Fig.9)<sup>(12)</sup>.

Syndrome	Gene	Chromosome	Neurogenic tumors <sup>a</sup>
Familial retinoblastoma	<i>RBI</i>	13q14	Retinoblastoma
Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	17p13	Astrocytomas, PNET
Neurofibromatosis 1	<i>NF1</i>	17q11	Neurofibromas, MPNST, optic nerve gliomas, astrocytomas
Neurofibromatosis 2	<i>NF2</i>	22q12	Bilateral vestibular schwannomas, meningiomas, peripheral schwannomas, spinal ependymomas, astrocytomas
Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin)	<i>PTCH</i>	9q31	Medulloblastoma
Turcot	<i>APC</i>	5q21	Medulloblastoma
	<i>hMLH1</i>	3p21	Glioblastoma
	<i>hPSM2</i>	7p22	Glioblastoma
Tuberous sclerosis	<i>TSC1</i>	9q34	Subependymal giant cell astrocytomas
	<i>TSC2</i>	16p13	
Cowden	<i>PTEN</i>	10q23	Dysplastic cerebellar gangliocytoma

Fig. 9 – Síndromes associados a tumores do SNC (Fonte: Rice *et al*, 2006 - (12))

Em regra, os casos de cancro hereditário resultam da perda de um alelo funcional ou da herança de um alelo estruturalmente defeituoso. Estes genes na sua maioria são genes supressores tumorais<sup>(12)</sup>.

Muito pouco se sabe acerca dos fatores de risco das neoplasias do SNC. Contudo, a irradiação cerebral é um fator de risco já perfeitamente estabelecido. É



plausível que entre os seus efeitos estejam incluídos o comprometimento de mecanismos de reparação e as alterações epigenéticas do ADN<sup>(13)</sup>. A irradiação do crânio, mesmo em doses baixas, pode aumentar até dez vezes o risco de meningiomas e entre três a sete vezes o risco de gliomas, com um período de latência que varia entre os 10 e os 20 anos após a exposição. Nenhuma outra exposição ambiental foi claramente identificada como um fator de risco para neoplasias do SNC<sup>(14)</sup>.

O uso de telemóveis, os traumatismos crânio-encefálicos ou a exposição a fatores nutricionais não foram associados claramente a um aumento do risco de tumores cerebrais<sup>(15)</sup>. Muitos estudos decorrem atualmente no sentido de determinar fatores ambientais, infecciosos, socioeconómicos e alimentares que possam estar associados a esta patologia.

As doenças infecciosas e os contatos sociais no início da vida têm sido propostos como possíveis moduladores do risco dos tumores cerebrais durante a infância tardia e a adolescência. CEFALO, um estudo realizado na Dinamarca, Noruega, Suécia e Suíça, analisou casos de crianças e adolescentes, entre os 7-19 anos, com tumores cerebrais primários diagnosticados entre 2004 e 2008 (352 casos e 646 controlos). Segundo os resultados, nenhuma associação foi estabelecida entre os tumores do SNC e várias medidas de contatos sociais estudadas: frequência de infantários, o número de horas passadas nos infantários ou o contacto social com outras crianças; por outro lado, gliomas e tumores embrionários foram associados a um maior número de dias com doença infecciosa nos primeiros seis anos de vida (mais de quatro dias de doença por mês), quando comparados com os casos controle<sup>(16)</sup>.

Este mesmo estudo, CEFALO, testou a relação entre os contactos pré ou pós-natal com animais ou exposições agrícolas e o risco de tumores cerebrais na infância. Os resultados indicam que existe uma associação inversa entre a duração da gravidez ou o tempo que a criança vive numa zona rural e o risco de tumores cerebrais em idade pediátrica. Com relação à exposição a animais, não foi observado qualquer padrão. Isto sugere que o efeito protetor potencial da residência numa zona rural não é mediado pelo contacto animal<sup>(17)</sup>.

As exposições ocupacionais paternas têm sido também propostas como um fator de risco para os tumores do SNC em idade pediátrica. Num estudo que analisou 11.119 casos mostrou pouca evidência na associação entre ocupação

paterna e tumor cerebral mas, pelo contrário, pareceu mostrar associação entre gliomas e classe socioeconómica elevada<sup>(18)</sup>.

Estudos pregressos sugeriram uma associação positiva entre a exposição dos pais, ou exposição na infância a pesticidas, e os tumores cerebrais. Visando confirmar esta informação, um grupo de investigadores australianos coordenados por Greenop *et al* estudou se a exposição a pesticidas antes da gravidez, durante a gravidez e durante a infância estariam associadas a um risco aumentado. Os resultados sugerem que a exposição pré-concepcional e, possivelmente, a exposição durante a gravidez, está associada com um risco aumentado de tumores cerebrais em idade pediátrica. Pode ser aconselhável para ambos os pais a evicção a exposição a pesticidas durante este tempo<sup>(19)</sup>.

Ainda sobre a etiopatogenia dos tumores do SNC, foi realizado um grande estudo na Califórnia para investigar a sua eventual associação com fatores perinatais e infantis. Foram analisados 3.308 casos e 3.308 controles pareados por idade e sexo. Os parâmetros examinados foram o peso ao nascer, idade gestacional, ordem de nascimento, idade dos pais, condições maternas durante a gravidez e alterações dos recém-nascidos. Os resultados sugerem que o herpes genital materno e malformações do SNC em recém-nascidos estejam associados a risco aumentado de tumores do SNC. Pelo contrário, outras infecções maternas durante a gravidez foram associadas a uma diminuição do risco. A idade materna e paterna avançada parece estar também associada a um risco ligeiramente aumentado<sup>(20)</sup>.

É conhecido que o fumo do tabaco se associa a risco aumentado de desenvolvimento de diversas neoplasias<sup>(21)</sup>. Um estudo de caso-controle australiano realizado entre 2005 e 2010 por Elizabeth Milne *et al* investigou a associação entre tabagismo paternal e o risco de desenvolvimento de tumores cerebrais em crianças numa população. Segundo este artigo, o consumo de tabaco dos pais antes ou durante a gravidez não mostra nenhuma associação com o risco de tumores cerebrais em crianças<sup>(22)</sup>.

Com os avanços nas estratégias de diagnóstico, técnicas neurocirúrgicas e inclusão em ensaios clínicos multicêntricos ao longo dos últimos 30 anos, a grande maioria destas crianças sobrevivem até a idade adulta. É necessário acompanhar estes sobreviventes por longos períodos de modo a detetar precocemente os efeitos a longo prazo das doenças e dos tratamentos<sup>(23)</sup>.

## 5. PRINCIPAIS TIPOS DE TUMORES

Nesta revisão optamos por abordar apenas os principais grupos de tumores.

### i. Gliomas

Os gliomas são os tumores cerebrais mais comuns e representam quase 50% de todos os tumores do SNC encontrados em idade pediátrica. Constituem um grupo heterogêneo de tumores, que variam desde alto grau de malignidade até comportamentos francamente benignos e curáveis cirurgicamente<sup>(24)</sup>.

O grau de malignidade varia de I a IV. Em grande parte, essa graduação resulta do reconhecimento de indicadores de anaplasia (atipia nuclear, pleomorfismo, atividade mitótica, hiperplasia endotelial e necrose) típicos de cada variante tumoral através da análise histológica em microscopia ótica. Como regra geral, o grau tumoral é baseado nas áreas de maior atipia, admitindo-se que essa população de células é a que determina o curso da doença. O grau é, em regra, indicador do comportamento biológico tumoral permitindo inferências prognósticas<sup>(25)</sup>.

#### ▪ Gliomas de baixo grau

Os gliomas de baixo grau (GBG) são os tumores cerebrais mais comuns na infância e representam mais de 30% de todos os tumores cerebrais primários em idade pediátrica. O mais comum é o astrocitoma pilocítico, mas podem ser diagnosticados uma panóplia heterogênea de tumores: astrocitomas fibrilares difusos, gangliogliomas, astrocitomas pilomixóides, xantoastrocitomas pleomórficos, oligodendrogliomas e tumores mistos<sup>(24)</sup>.

O astrocitoma pilocítico é uma neoplasia classificada como Grau I pela Organização Mundial de Saúde. A localização mais frequente é no cerebelo<sup>(26)</sup>. No entanto, podem ter origem em qualquer local do SNC, desde o nervo ótico até ao bolbo raquidiano. São em geral biologicamente pouco agressivos e em regra não aumentam de grau, mesmo que não sejam operados<sup>(9)</sup>.

Surtem normalmente de forma esporádica ou em doentes com neurofibromatose tipo 1 (NF1). Na forma esporádica, as duplicações em tandem do gene BRAF quinase têm sido identificadas como as alterações genéticas mais frequentes<sup>(27)</sup>. Nos tumores decorrentes no contexto de NF1, há perda alélica do gene NF1, resultando na perda da proteína sintetizada por este gene, neurofibromina, que intervém nos mecanismos reguladores da proliferação celular. A perda da expressão do gene resulta no aumento da proliferação celular e favorece o desenvolvimento de neoplasias<sup>(28)</sup>. Os astrocitomas pilocíticos em doentes com NF1 são mais frequentes nas vias óticas, possuem um comportamento indolente na maioria dos casos mas podem condicionar grande morbidade, nomeadamente a nível visual e endócrino<sup>(9)</sup>.

Os gliomas difusos (OMS grau II) tipicamente apresentam-se como tumores de crescimento lento, com acentuada diferenciação celular. Estes tumores são comuns na idade pediátrica, mas o seu pico de incidência ocorre entre os 30 e os 40 anos<sup>(29)</sup>.

Mutações no gene TP53 (codifica uma proteína supressora tumoral) e no gene IDH1 (codifica o isocitrato desidrogenase 1) foram descritas como marcas genéticas dos gliomas. No entanto, há evidências que sugerem que estas características podem variar consoante a idade. Segundo um estudo realizado por Jones *et al* com uma amostra de 21 doentes (oito crianças e 13 adultos) nenhum tumor em idade pediátrica demonstrou a presença da mutação do gene IDH1 ou do gene TP53. Em contraste, tumores em idade adulta demonstraram a mutação IDH1 em 94% dos casos e a mutação TP53 em 69% dos casos. Estas alterações foram associadas a um pior prognóstico nos doentes<sup>(29)</sup>. Também, Buccoliero *et al* estudaram a frequência de mutações no gene IDH1 em 42 gliomas pediátricos. Não foi detetada nenhuma mutação IDH1. Os resultados indicam que não há envolvimento do gene IDH1 no aparecimento e progressão dos astrocitomas pediátricos, não sendo por isso, a determinação desta mutação útil para fins de diagnóstico ou prognóstico neste grupo etário<sup>(30)</sup>. À atual luz dos conhecimentos, estes fatores de biologia molecular ainda não discriminam grupos de risco diferentes nem condicionam o tratamento dos doentes.

- Gliomas de alto grau

Os gliomas de alto grau (GAG) compreendem 8-12% dos tumores cerebrais em idade pediátrica. Tem havido poucas melhorias na sobrevivência para os GAG nos últimos 20 anos. Histologicamente, este grupo é formado pelo astrocitoma anaplásico (AA) e o glioblastoma multiforme (GBM), respetivamente grau III e grau IV de malignidade segundo a OMS<sup>(24)</sup>.

Os gliomas de alto grau são tumores de mau prognóstico, com uma sobrevivência média de apenas 15 meses após o diagnóstico. A incidência destes tumores aumenta com a idade. No entanto, com a integração dos adolescentes na idade pediátrica tem-se assistido nas séries pediátricas a um aumento do número de doentes com este tipo de tumor <sup>(31)</sup>.

Estudos recentes com GAG na infância revelaram diferenças na expressão dos recetores do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR) e do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em relação aos adultos<sup>(32)</sup>.

Os gliomas de alto grau são raros em crianças com menos de 3 anos e têm um prognóstico melhor do que os tumores similares em doentes mais velhos. Por vezes apresentam perfis genéticos próprios que podem ser responsáveis pelo seu melhor prognóstico<sup>(33)</sup>.

O papel da neoangiogénese parece ser importante nos gliomas de alto grau influenciando inclusive o prognóstico destes tumores. Atualmente considera-se importante a ação de substâncias angiogénicas nos gliomas de alto grau e na sua influência sobre o prognóstico. Um estudo demonstrou que a positividade para CD105, marcador endotelial de neoangiogénese, tem um papel importante na biologia dos gliomas de alto grau em idade pediátrica e exerce influência sobre o prognóstico<sup>(34)</sup>. Os dados deste estudo fornecem evidência de que um microambiente favorável ao crescimento tumoral pode ser encontrado preferencialmente na proximidade dos CD105 positivos ao contrário de vasos sanguíneos corados por outros marcadores endoteliais. Isto sugere que o CD105 pode ser um potencial alvo terapêutico para o tratamento deste tipo de tumores<sup>(34)</sup>.

O glioma difuso e intrínseco da protuberância (DIPG) é o tumor do tronco cerebral mais comum em crianças, representando 75-80% dos tumores nesta localização. Afeta cerca de 200 crianças nos EUA a cada ano<sup>(35)</sup>. A idade de

aparecimento média é aos seis-sete anos sendo raros em adultos. O DIPG tem um prognóstico sombrio, com uma sobrevivência média de menos de um ano. Nas últimas décadas, os avanços no tratamento têm sido mínimos. As melhorias são dificultadas pelo conhecimento limitado da biologia do DIPG<sup>(24)</sup>. A cirurgia, pela sua localização, não é uma opção, os efeitos da radioterapia são temporários e nenhum agente de quimioterapia demonstrou eficácia significativa<sup>(35)</sup>.

## **ii. Meduloblastomas / Tumores neuroectodérmicos primitivos (M/PNET)**

O meduloblastoma é um tumor neuroectodérmico primitivo maligno e embrionário do cerebelo, que representa 15 a 30% das neoplasias intracranianas em idade pediátrica. É o tumor cerebral maligno mais comum na infância, e 25% a 35% dos diagnósticos são feitos antes dos três anos de idade. O meduloblastoma atinge aproximadamente 300 doentes entre os 0 - 19 anos, em cada ano nos Estados Unidos da América<sup>(36)</sup>.

Apresenta-se habitualmente com um quadro de hipertensão intracraniana com cefaleias intensas, ataxia, náuseas, vômitos, associados a edema bilateral da papila ótica<sup>(37, 38)</sup>. É o tumor cerebral pediátrico mais amplamente estudado, e os protocolos clínicos da Europa e da América do Norte contribuíram para grandes avanços no tratamento dos doentes<sup>(31)</sup>.

A Classificação da Organização Mundial de Saúde define como subtipos de meduloblastoma: o clássico, o desmoplásico, o meduloblastoma com extensa nodularidade (MBEN), e os anaplásicos de grandes células<sup>(10)</sup>.

O meduloblastoma, em regra uma doença esporádica, tem sido associado a síndromes hereditárias. Um destes é o Síndrome de Gorlin ou Síndrome do carcinoma basocelular nevóide. Este síndrome autossômico dominante afeta múltiplos sistemas orgânicos. É causado por uma mutação no gene PTCH1, um gene supressor tumoral mapeado no braço longo do cromossoma 9 (q22.3-q31). As características clínicas da doença incluem várias neoplasias cutâneas, cistos odontogénicos da cavidade oral e meduloblastomas. As crianças com o Síndrome de Gorlin têm uma predisposição para cancro secundários após a exposição tanto a radiação ultravioleta quanto a radiação ionizante. Por isso mesmo, o

diagnóstico deste síndrome deve ser feito o mais precocemente possível para que os tratamentos mais indicados sejam instituídos. Estas crianças podem também beneficiar de aconselhamento genético e devem ser orientadas em relação à exposição à luz solar<sup>(39)</sup>.

Foi associado também, nos últimos anos, ao Síndrome de Turcot (ST). Este síndrome foi originalmente descrito por Turcot em 1959. Caracteriza-se pelo desenvolvimento de tumores primários do sistema nervoso central (SNC), tais como glioblastoma multiforme (GBM) e meduloblastoma, juntamente com numerosos pólipos adenomatosos do cólon e adenocarcinoma. O ST foi dividido em dois subtipos: tipo I é caracterizado pela presença de tumores da glia, poucos pólipos do cólon e cancro do cólon e, o tipo II é caracterizado por milhares de pólipos do cólon e aumento do risco de meduloblastoma<sup>(40)</sup>.

Nos últimos anos, as características histopatológicas e moleculares da doença, associadas aos aspetos clínicos, têm permitido estratificar os doentes com meduloblastoma em grupos de risco. Esta estratificação permite uma adaptação da terapêutica, permitindo minimizar a toxicidade sem comprometer a eficácia nos doentes de baixo risco e, aumentar a agressividade dos tratamentos e melhorar os resultados nos doentes de alto risco<sup>(11)</sup>. Neste sentido, um grupo de investigadores em 2010 estudou uma amostra de 207 meduloblastomas diagnosticados entre os três e os 16 anos. Segundo este estudo, era possível definir três grupos de risco para esta doença, com resultados significativamente diferentes, os quais podem ser prontamente distinguidos: (1) o meduloblastoma de baixo risco (13% dos casos), que contempla os tumores com núcleos positivos para a  $\beta$ -catenina sem doença metastática na apresentação, sem o fenótipo de meduloblastoma de células grandes/ anaplásicas (LC/A) e sem amplificação do gene *MYC*; (2) o meduloblastoma de alto risco (28% dos casos), definido por tumores com doença metastática e/ou meduloblastoma com fenótipo LC/A e/ou ampliação do gene *MYC*, e (3) meduloblastomas com risco padrão (59% dos casos), que são os não incluídos nos dois outros grupos<sup>(41)</sup>.

As taxas de sobrevivência de meduloblastoma em crianças pequenas variaram na última década de 20% para 50%, números explicados, em parte, pelas diferentes estratégias e agressividade terapêutica utilizada mais recentemente<sup>(36)</sup>. Foram criados limites de idade para o início da realização de

radioterapia por causa da alta suscetibilidade do cérebro imaturo e pelos défices neurocognitivos que apareceram ao longo do tempo, após os tratamentos<sup>(42)</sup>.

Um estudo realizado em 2010 na Alemanha tentou avaliar o papel prognóstico dos parâmetros clínicos e histológicos dos meduloblastoma em crianças pequenas. A amostra incluiu 270 crianças com meduloblastomas diagnosticados antes dos cinco anos de idade. Os resultados deste estudo confirmam a alta frequência da variante desmoplásica de meduloblastoma na infância e que a histopatologia tumoral é um fator prognóstico forte e independente<sup>(36)</sup>.

Os tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) são histologicamente semelhantes aos meduloblastomas, mas noutros locais do SNC, reservando-se atualmente o termo meduloblastoma para o PNET do cerebelo<sup>(43)</sup>. As causas de M/PNET são maioritariamente desconhecidas, limitando-se à associação a altos níveis de radiação ionizante para além dos poucos casos associados a síndromes hereditários já referidos<sup>(44)</sup>.

### **iii. Ependimomas**

O ependimoma é o terceiro tumor pediátrico mais comum do sistema nervoso central (SNC), representando 6-12% dos tumores cerebrais em idade pediátrica. Cerca de dois terços dos casos localizam-se na fossa posterior. Crianças muito jovens têm um prognóstico menos favorável, diferenças ainda não completamente compreendidas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece quatro tipos principais: o subependimoma (grau I), o ependimoma mixopapilar (grau I), o clássico (grau II) e o anaplásico (grau III)<sup>(45)</sup>.

Os ependimomas são tumores geralmente associados a um componente intraventricular, podendo apresentar-se com hidrocefalia. Cerca de 30% surgem em crianças com menos de três anos de idade. Podem ocorrer também na medula espinhal<sup>(46)</sup>.

Em cerca de 30% dos casos existem aberrações do cromossoma 22, que podem ser monossomias, deleções ou translocações. As mutações características da Neurofibromatose tipo II aparecem apenas em ependimomas da espinal medula<sup>(46)</sup>.



Ao contrário dos astrocitomas, a importância do grau histológico é menos marcada e reprodutível nos ependimomas. Nestes tumores o grau de ressecção cirúrgica, a localização supra ou infratentorial e a existência de disseminação metastática são os principais fatores prognósticos e de orientação terapêutica<sup>(47)</sup>.

#### iv. Tumores de células germinativas

Os tumores de células germinativas (TCG) constituem um grupo heterogêneo de tumores. No conjunto, incluindo as localizações extracranianas, representam cerca de 3% das neoplasias diagnosticados em crianças e adolescentes com idade inferior aos 15 anos. Observa-se uma distribuição etária bimodal com um pequeno pico durante a infância, e um pico maior após a puberdade<sup>(48)</sup>.

Dentro dos tumores extra-gonadais, o sistema nervoso central é o segundo local mais comum, depois do mediastino. No SNC, são localizados na linha média com predomínio na região pineal e supra-selar podendo até ser bifocais. A glândula pineal tem uma incidência invulgarmente elevada de TCG primários, atingindo cerca de 53%, e há uma forte associação com o sexo masculino numa relação 15:1<sup>(48)</sup>.

Os TCG são divididos em dois grupos distintos: germinomas e não germinomas. Os germinomas são altamente sensíveis à radioterapia e à quimioterapia e considerados dos tumores cerebrais primários com maiores taxas de cura. Correspondem a 55% - 65% dos tumores de células germinativas intracranianos. O grupo dos não-germinomas é muito heterogêneo e inclui os teratomas mais ou menos diferenciados (maturados e imaturos), os tumores do seio endodérmico, os coriocarcinomas e os carcinomas embrionários. Também são conhecidos por tumores secretores, nomeadamente de *alfa*-fetoproteína ( $\alpha$ -FP) e da subunidade *beta* da gonadotrofina coriônica humana ( $\beta$ -HCG) que podem ser segregadas em proporções diferentes, dependendo do tipo de tumor. O prognóstico é significativamente pior que o dos germinomas, exceto os teratomas maduros quando ressecáveis<sup>(49)</sup>. Grande parte dos tumores de células germinativas são tumores mistos podendo apresentar várias proporções destes componentes.

## **v. Tumores dos plexos coróideus**

Os tumores dos plexos coróideus (TPC) têm uma incidência anual nos EUA de 1-3 casos por 10 milhões de pessoas por ano, mas são responsáveis por até 20% dos tumores cerebrais pediátricos que surgem no primeiro ano de vida. Estes tumores são classificados pela OMS em três grupos: papiloma dos plexos coróideus (PPC), grau I; papiloma atípico (PAPC) (grau I) e carcinoma (CPC) (grau III)<sup>(50)</sup>.

O papiloma dos plexos coróideus (PPC) é um tumor de crescimento lento, com comportamento benigno que surge a partir do epitélio do plexo coróideu. É um tumor intracraniano incomum que constitui cerca de meio a três por cento de todos os tumores intracranianos em crianças e adultos, respetivamente. Os locais mais comuns de aparecimento destes tumores são os ventrículos laterais em crianças e o quarto ventrículo nos adultos. O ângulo ponto-cerebeloso e o terceiro ventrículo são locais extremamente raros para este tipo de tumor<sup>(50)</sup>. O carcinoma do plexo coróideu encontra-se no extremo oposto, com sinais francos de malignidade, incluindo elevada atividade mitótica, celularidade aumentada, necrose e invasão frequente do parênquima cerebral<sup>(51)</sup>. A entidade que mais tardiamente integrou esta classificação foi o papiloma atípico. O grupo de trabalho da OMS propôs a introdução desta entidade, com características intermédias, que é distinguido do papiloma essencialmente pela atividade mitótica moderadamente aumentada. A cirurgia curativa é possível, mas a probabilidade de recorrência parece ser significativamente maior quando comparado com o papiloma<sup>(51)</sup>.

Os tumores dos plexos coróideus têm sido associados ao síndrome de Li-Fraumeni (LFS). Este síndrome é raro, transmitido num padrão autossómico dominante e predispõe os indivíduos afetados a um risco aumentado de desenvolver uma panóplia de neoplasias em idade precoce, incluindo na infância. As neoplasias que mais aparecem associadas a este síndrome incluem sarcomas de tecidos moles, cancro da mama, tumores cerebrais e carcinomas adrenocorticais. Este síndrome depende de mutações no gene TP53, que codifica a proteína p53. Esta proteína regula o ciclo celular, a apoptose e a reparação de ADN<sup>(52)</sup>.

Um estudo no Hospital Infantil de Los Angeles (CHLA), testou uma amostra de 42 doentes com tumores dos plexos coróideus diagnosticados entre janeiro de

1991 a dezembro de 2010. Seis dos 42 pacientes (16,7%) demonstraram características fenotípicas e / ou genotípicas consistentes com Síndrome de Li Fraumeni, quer com uma história familiar de cancro, quer com um diagnóstico síncrone de diferentes tipos de cancro. Dos 11 pacientes com carcinoma do plexo coróideu testados para a mutação do gene TP53, quatro (36,4%) foram positivos. Relativamente às conclusões deste estudo, pode dizer-se que crianças com tumores dos plexos coróideus parecem ter uma alta frequência de mutações no gene TP53, associadas ao síndrome de Li Fraumeni. Este aspeto levanta a questão, controversa, se todas as crianças com CPC devem ser testadas para estas mutações com o objetivo de melhorar, detetar e tratar precoce eventuais cancros subsequentes<sup>(53)</sup>.

#### IV. CONCLUSÃO

Os tumores do SNC em idade pediátrica, apesar de uma patologia pouco comum, contribuem de forma significativa para a morbilidade e mortalidade deste grupo etário. Os esforços atuais da oncologia pediátrica concentram-se na estratificação dos doentes em grupos de risco. Esta estratificação permitirá adaptar a terapêutica, diminuir a toxicidade sem comprometer a eficácia nos doentes de baixo risco, aumentar a agressividade dos tratamentos e melhorar os resultados nos doentes de alto risco.

Os estudos epidemiológicos são essenciais para uma boa prática clínica. Em Portugal, apesar da ligeira melhoria dos últimos anos, ainda muito deve ser feito. O aparecimento do Registo Oncológico Pediátrico Português (ROPP) contribuirá, de forma decisiva, para o desenvolvimento nacional desta área.

Sobre a etiopatogenia destes tumores, apenas síndromes genéticas e a irradiação craniana constituem fatores de risco perfeitamente estabelecidos. Muitos estudos decorrem atualmente no sentido de determinar fatores ambientais, infecciosos, socioeconómicos e alimentares que possam estar relacionados com esta patologia, no entanto, nenhuma associação foi ainda perfeitamente estabelecida.

Os gliomas representam quase 50% de todos os tumores encontrados em idade pediátrica. Dentro deste grupo, o glioma difuso e intrínseco da protuberância (DIPG) é aquele cuja investigação é mais urgente. As crianças com este tumor têm então um prognóstico muito sombrio.

O meduloblastoma é o tumor mais comum na infância. O meduloblastoma, em regra uma doença esporádica, pode surgir associado a síndromes familiares como o síndrome de Turcot e o de Gorlin. Nos últimos anos houve um avanço na estratificação dos doentes com este tumor que permite selecionar melhor os tratamentos.

O ependimoma é o terceiro tumor mais comum e, neste caso, o grau de ressecção cirúrgica, a localização supra ou infratentorial e a existência de disseminação metastática são os principais fatores prognósticos e de orientação terapêuticas.

## V. BIBLIOGRAFIA

1. Costa MJG. Registo Oncológico Pediátrico (0-19 Anos) Hospital de S. João (1978-1994) Estudo Descritivo e Análise de Sobrevida; Tese de Mestrado. 1996.
2. Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA, Quintana Y, Pui CH, Robison LL, et al. Childhood cancer epidemiology in low-income countries. *Cancer*. 2008;112(3):461-72. Epub 2007/12/12.
3. Society AC. Cancer Facts and Figures. In: Society AC, editor. Cancer Facts and Figures; Atlanta: American Cancer Society; 2012. p. 68.
4. Fayard F GS. Cancer before age 40 in France. *Bulletin du cancer*. 2011;1383-93.
5. Rosychuk RJ, Witol A, Wilson B, Stobart K. Central nervous system (CNS) tumor trends in children in a western Canadian province: a population-based 22-year retrospective study. *Journal of neurology*. 2012;259(6):1131-6. Epub 2011/11/24.
6. Portal de Informação Português de Oncologia Pediátrica (PIPOP) [Internet]. Lisboa; Available from: Disponível em: [www.pipop.info](http://www.pipop.info)
7. Roreno. Incidência de cancro nos distritos da Região Norte - Folha informativa. 2006.
8. Roreno. Tumores Infantis - Folha informativa. 2011.
9. Collins VP. Brain tumours: classification and genes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75 Suppl 2:ii2-11. Epub 2004/05/18.
10. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*. 2007;114(2):97-109. Epub 2007/07/10.

11. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta neuropathologica*. 2012;123(4):465-72. Epub 2011/12/03.
  
12. Rice JM. Inducible and transmissible genetic events and pediatric tumors of the nervous system. *Journal of radiation research*. 2006;47 Suppl B:B1-11. Epub 2006/10/05.
  
13. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Use of mobile phones and cordless phones is associated with increased risk for glioma and acoustic neuroma. *Pathophysiology : the official journal of the International Society for Pathophysiology / ISP*. 2012. Epub 2012/12/25.
  
14. Hardell L, Carlberg M. Mobile phones, cordless phones and the risk for brain tumours. *International journal of oncology*. 2009;35(1):5-17. Epub 2009/06/11.
  
15. Deangelis LM. Brain tumors. *The New England journal of medicine*. 2001;344(2):114-23. Epub 2001/01/11.
  
16. Andersen TV, Schmidt LS, Poulsen AH, Feychting M, Roosli M, Tynes T, et al. Patterns of exposure to infectious diseases and social contacts in early life and risk of brain tumours in children and adolescents: an International Case-Control Study (CEFALO). *British journal of cancer*. 2013. Epub 2013/05/09.
  
17. Christensen JS, Mortensen LH, Roosli M, Feychting M, Tynes T, Andersen TV, et al. Brain tumors in children and adolescents and exposure to animals and farm life: a multicenter case-control study (CEFALO). *Cancer causes & control : CCC*. 2012;23(9):1463-73. Epub 2012/07/14.
  
18. Keegan TJ, Bunch KJ, Vincent TJ, King JC, O'Neill KA, Kendall GM, et al. Case-control study of paternal occupation and social class with risk of childhood central nervous system tumours in Great Britain, 1962-2006. *British journal of cancer*. 2013;108(9):1907-14. Epub 2013/04/25.

19. Greenop KR, Peters S, Bailey HD, Fritschi L, Attia J, Scott RJ, et al. Exposure to pesticides and the risk of childhood brain tumors. *Cancer causes & control : CCC*. 2013. Epub 2013/04/06.
  
20. Oksuzyan S, Crespi CM, Cockburn M, Mezei G, Kheifets L. Birth weight and other perinatal factors and childhood CNS tumors: A case-control study in California. *Cancer epidemiology*. 2013. Epub 2013/04/09.
  
21. Iarc. Tobacco smoke and involuntary smoking, IARC Monographs Evaluating the Carcinogenic Risks in Humans Volume 83. Geneva: World Health Organization, 2004.
  
22. Milne E, K RG, Scott RJ, Ashton LJ, Cohn RJ, De Klerk NH, et al. Parental smoking and risk of childhood brain tumours. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2012. Epub 2013/01/03.
  
23. Pruitt DW, Ayyangar R, Craig K, White A, Neufeld JA. Pediatric brain tumor rehabilitation. *Journal of pediatric rehabilitation medicine*. 2011;4(1):59-70. Epub 2011/07/16.
  
24. Minturn JE, Fisher MJ. Gliomas in children. Current treatment options in neurology. 2013;15(3):316-27. Epub 2013/02/27.
  
25. Faria MHGEA. Expressão das proteínas BCL-2 e BAX em tumores astrocíticos humanos. *J Bras Patol Med Lab*. agosto 2006;42:271-8.
  
26. Cyrine S, Sonia Z, Mounir T, Badderedine S, Kalthoum T, Hedi K, et al. Pilocytic astrocytoma: A retrospective study of 32 cases. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2012. Epub 2012/12/26.
  
27. Jones DT, Kocialkowski S, Liu L, Pearson DM, Backlund LM, Ichimura K, et al. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer research*. 2008;68(21):8673-7. Epub 2008/11/01.

28. Kluwe L, Hagel C, Tatagiba M, Thomas S, Stavrou D, Ostertag H, et al. Loss of NF1 alleles distinguish sporadic from NF1-associated pilocytic astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001;60(9):917-20. Epub 2001/09/15.
29. Jones DTW, Mulholland SA, Pearson DM, Malley DS, Openshaw SWS, Lambert SR, et al. Adult grade II diffuse astrocytomas are genetically distinct from and more aggressive than their paediatric counterparts. *Acta neuropathologica*. 2011;121(6):753-61.
30. Buccoliero AM, Castiglione F, Degl'innocenti DR, Gheri CF, Genitori L, Taddei GL. IDH1 mutation in pediatric gliomas: has it a diagnostic and prognostic value? *Fetal and pediatric pathology*. 2012;31(5):278-82. Epub 2012/03/22.
31. Gajjar A, Packer RJ, Foreman NK, Cohen K, Haas-Kogan D, Merchant TE. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Central nervous system tumors. *Pediatric blood & cancer*. 2012. Epub 2012/12/21.
32. Paugh BS, Qu C, Jones C, Liu Z, Adamowicz-Brice M, Zhang J, et al. Integrated molecular genetic profiling of pediatric high-grade gliomas reveals key differences with the adult disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(18):3061-8. Epub 2010/05/19.
33. Sanders RP, Kocak M, Burger PC, Merchant TE, Gajjar A, Broniscer A. High-grade astrocytoma in very young children. *Pediatric blood & cancer*. 2007;49(7):888-93. Epub 2007/06/08.
34. Smith SJ, Tilly H, Ward JH, Macarthur DC, Lowe J, Coyle B, et al. CD105 (Endoglin) exerts prognostic effects via its role in the microvascular niche of paediatric high grade glioma. *Acta neuropathologica*. 2012;124(1):99-110.
35. Warren KE. Diffuse intrinsic pontine glioma: poised for progress. *Frontiers in oncology*. 2012;2:205. Epub 2013/01/08.
36. Rutkowski S, Von Hoff K, Emser A, Zwiener I, Pietsch T, Figarella-Branger D, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international



meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(33):4961-8. Epub 2010/10/14.

37. Al-Mefty O, Jinkins JR, El-Senoussi M, El-Shaker M, Fox JL. Medulloblastomas: a review of modern management with a report on 75 cases. *Surgical neurology*. 1985;24(6):606-24. Epub 1985/12/01.

38. De Carvalho Neto A, Gasparetto EL, Ono SE, Bertoldi GA, Gomes AF. Adult cerebellar medulloblastoma: CT and MRI findings in eight cases. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2003;61(2A):199-203. Epub 2003/06/14.

39. Sartip K, Kaplan A, Obeid G, Kadom N. Neuroimaging of nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS) in children. *Pediatric radiology*. 2013;43(5):620-7. Epub 2012/11/16.

40. Dipro S, Al-Otaibi F, Alzahrani A, Ulhaq A, Al Shail E. Turcot syndrome: a synchronous clinical presentation of glioblastoma multiforme and adenocarcinoma of the colon. *Case reports in oncological medicine*. 2012;2012:720273. Epub 2012/11/03.

41. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, Megahed H, Lusher ME, Ryan SL, et al. Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(11):1400-7. Epub 2010/10/06.

42. Kieffer-Renaux V, Viguier D, Raquin MA, Laurent-Vannier A, Habrand JL, Dellatolas G, et al. Therapeutic schedules influence the pattern of intellectual decline after irradiation of posterior fossa tumors. *Pediatric blood & cancer*. 2005;45(6):814-9. Epub 2005/06/01.

43. Surveillance. Epidemiology, and End Results (SEER), Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER\*stat Database: Incidence – SEER 13 regs research data, NOV 2010 sub (192-2008) <single ages to 85+, Katrina/Rita population adjustment>-- linked to county attributes-total U.S. 1969-2009 countries, National Cancer Institute,

DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2011, based on the November 2010 submission.

44. Pizzo PaEA. Principles and practice of pediatric oncology. 5th edition ed. Wilkins PLW, editor2006.
  
45. Kim JH, Huang Y, Griffin AS, Rajappa P, Greenfield JP. Ependymoma in children: molecular considerations and therapeutic insights. Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2013. Epub 2013/04/26.
  
46. Benesch M, Frappaz D, Massimino M. Spinal cord ependymomas in children and adolescents. Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. 2012;28(12):2017-28. Epub 2012/09/11.
  
47. Bouffet E, Perilongo G, Canete A, Massimino M. Intracranial ependymomas in children: a critical review of prognostic factors and a plea for cooperation. Medical and pediatric oncology. 1998;30(6):319-29; discussion 29-31. Epub 1998/05/20.
  
48. Faure-Contier C, Rocourt N, Sudour-Bonnange H, Verite C, Martelli H, Patte C, et al. Pediatric germ cell tumours. Bulletin du cancer. 2013;100(4):381-91. Epub 2013/04/06. Les tumeurs germinales de l'enfant.
  
49. Villano JL, Virk IY, Ramirez V, Propp JM, Engelhard HH, Mccarthy BJ. Descriptive epidemiology of central nervous system germ cell tumors: nonpineal analysis. Neuro Oncol. 2010;12(3):257-64. Epub 2010/02/20.
  
50. Jaiswal AK, Jaiswal S, Sahu RN, Das KB, Jain VK, Behari S. Choroid plexus papilloma in children: Diagnostic and surgical considerations. Journal of pediatric neurosciences. 2009;4(1):10-6. Epub 2009/01/01.
  
51. Fuller GN, Scheithauer BW. The 2007 Revised World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Central Nervous System: newly codified entities. Brain Pathol. 2007;17(3):304-7. Epub 2007/06/30.

52. Achatz MI, Hainaut P, Ashton-Prolla P. Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening? The lancet oncology. 2009;10(9):920-5. Epub 2009/09/01.

53. Gozali Ae BB, Shane L, Gonzalez I, Gilles F, Mccomb Jg, Krieger Md, Lavey Rs, Shlien a, Villablanca Jg, Erdreich-Epstein a, Dhall G, Jubran R, Tabori U, Malkin D, Finlay JI. Choroid plexus tumors; management, outcome, and association with the Li-Fraumeni syndrome: the Children's Hospital Los Angeles (CHLA) experience, 1991-2010. Pediatr Blood Cancer 2012 Jun;58(6):905-9 doi: 101002/pbc23349 Epub 2011 Oct 11. 2012.